

# Long-Acting Thyroid Stimulatorに関する臨床的な らびに実験的研究

著者	大関 庸一
号	305
発行年	1965
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/18170">http://hdl.handle.net/10097/18170</a>

氏 名 おお ぜき よう いち  
大 関 庸 一

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 4 0 年 3 月 5 日

学 位 授 与 の 根 拠 法 規 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項

最 終 学 歴 昭 和 3 1 年 3 月 東 京 医 科 大 学 卒 業

学 位 論 文 題 目 Long-Acting Thyroid Stimulator  
に 関 す る 臨 床 的 な ら び に 実 験 的 研 究

論 文 審 査 委 員 東 北 大 学 教 授 葛 西 森 夫

東 北 大 学 教 授 榎 哲 夫

## 論 文 内 容 要 旨

1956年 Adamsは甲状腺機能亢進症（以下亢進症）患者血清中に従来の Thyrotropin と異つた甲状腺刺激物質（long-acting thyroid stimulator 以下 LATS と略記す）を見出した。本物質は亢進症に極めて特異的に見出され、その頻度は諸家の報告により若干異なるが、亢進症の60～80%に認められている。著者は亢進症の病態生理における LATS の意義を明らかにする目的で、マウス血中  $I^{131}$  放射能の増加率を指標とする McKenzie-野口法を用いて TSH の測定を行い、LATSが亢進症の病態生理の構成に重要な役割を演じていると云う結論を得た。また抗ウシ TSH 血清を作成し、LATS と thyrotropin の生物学的活性の中和試験を行い、両者が免疫学的に異なる物質であることも確め得た。なお本論文において thyrotropin は従来の下垂体性の甲状腺刺激ホルモンを意味し、TSH は thyrotropin および LATS を含めたすべての甲状腺刺激物質を意味している。(1)対象とした疾患は亢進症 213 例、それ以外の甲状腺疾患（非亢進症）101 例である。LATS 検出の頻度は未治療の亢進症では 138 例中 85 例（62%）で、非亢進症では 101 例中結節性甲状腺腫および悪性甲状腺腫の各 1 例、計 2 例（1.9%）のみであり、亢進症において明かに高率であつた。(2)LATS と甲状腺機能検査成績および臨床症状との関係につき詳細な検討を試みたが、高令者および臨床的に重症な症例にやや高率に LATS が認められたほか、多角的観察にもかかわらず LATS と甲状腺機能検査成績との間には関連は何ら見出し得なかつた。(3)亢進症の治療過程における LATS の変動をみると、未治療の症例 138 例中 85 例（62%）に、メルカゾール治療中の症例 115 例中 41 例（35%）に、術前処置としてのメルカゾール・ルゴール併用中の症例 135 例中 42 例（31%）に、退院時（術後 14～20 日）の症例 116 例中 37 例（32%）に LATS が認められた。さらに治療過程における LATS の消長を同一症例について追跡し得た症例 34 例では、入院時（未治療）LATS 陽性を示した 23 例中退院時も陽性を示したものが 10 例あり、この中あらゆる治療に抗して陽性が持続したものが最も多く 6 例、他の 4 例は治療過程で一時的に陰性化したものが退院時再び陽性となつたものである。また入院時 LATS 陰性の 11 例についてみると、2 例が退院時陽性となつたほか、治療過程で一過性に LATS を認めた 3 例を含め、9 例は退院時陰性であつた。すなわち LATS は治療効果が挙がるに従い消失する傾向が認められた。(4)治療後遠隔時における LATS の変動をみると、治療過程と同様に治療時 LATS 陽性の症例においても消失する傾向が認められた。しかし術後 1～2 年にわたり LATS が持続して認められた症

例 12 例においては、治癒とみなされるものはわずか 3 例 (25%) のみであり、5 例 (42%) に再発、3 例 (25%) に突眼増悪、1 例 (8%) に不定愁訴を認めた。すなわち LATS が血中に持続的に存在する症例の予後は、LATS 陰性例に比べ極めて不良で、たとえ一時的に見かけ上の治癒状態を示していてもその後の経過は注意深く観察しなくてはならない。さらに LATS は術後症状遺残または再発に関し極めて重要な関係があるものと推察される。(5) 亢進症における突眼と LATS の関係をみると、未治療例では突眼の無い症例 93 例中 56 例 (60%) に、突眼を伴う症例では 42 例中 29 例 (69%) に LATS を認め、突眼を有する症例に LATS の発生頻度はやや高かった。また突眼を欠く症例では治療が進むに従い、退院時 83 例中 22 例 (27%)、術後 1~3 ヶ月 20 例中 5 例 (25%) と LATS の陽性率が低下するのに比べ、突眼高度の症例は退院時 14 例中 9 例 (64%)、術後 1~3 ヶ月においてもなお 6 例中 4 例 (67%) に LATS を認め、高度突眼を伴う症例では治療後も LATS の存続する症例が明かに多かった。さらに遠隔時 LATS が長期に持続した症例に突眼の増悪を比較的高率に認めた。このことは LATS と亢進症における突眼との間に密接な関係があることを示している。(6) 亢進症の治療過程および各種甲状腺疾患に対する乾燥甲状腺末投与前後の観察では、非亢進症では乾燥甲状腺末投与により PBI 値が増加すると共に、TSH 値の低下が認められ、所謂下垂体-甲状腺系 feed-back mechanism の存在が認められた。しかし亢進症では LATS 陽性、陰性例を問わず、いずれにおいても PBI 値と TSH 値との間に何ら相関性は認められなかった。これよりすれば、もし LATS が下垂体性のものとする下垂体-甲状腺系 feed-back mechanism が障害されていると云える。しかし LATS の産生臓器が不明であり、むしろ非下垂体性のものとされている現在、すくなくとも LATS を認めた亢進症患者の甲状腺機能は下垂体-甲状腺系調節機構を逸脱して、LATS に支配されているものと思われる。(7) 抗ウシ TSH 血清による中和試験において、TSH (thyrotropin) と異り、LATS はその生物学的活性は抑制されず、両者が異なる物質であることが認められた。しかし 2 時間値  $230 \pm 41\%$ 、12 時間値  $174 \pm 22\%$  と LATS 陰性を示す亢進症において、中和試験後 2 時間値  $131 \pm 23\%$ 、12 時間値  $209 \pm 52\%$  とはじめて LATS 様反応 (delayed response) を示す様になつたものもあり、LATS は thyrotropin と異なる物質でありながら血中に共存している可能性が暗示された。

以上著者は比較的多数の症例に関し血清中 TSH 値を測定し、臨床的見地より考按を加え、LATS が亢進症の病態生理構成の要因として極めて重要な役割を演じていることを明かにしたが、その化学的組成、産生臓器および代謝に関しては全く不明であり、なお今後研究されなければならない問題点が多く残されていると考えられる。

## 審 査 結 果 の 要 旨

甲状腺刺激ホルモン (TSH) の過剰分泌が甲状腺機能亢進症 (亢進症) の原因ではないかと考えられて来たが、本症患者についての実際の測定値は一定でない。1956年adamsによつて発見されたlong acting thyroid stimulator (LATS) は、亢進症に高率に出現することから、本症の病態生理に重要な役割を果していることが推定される。本研究は、かゝる見地より、亢進症及びそれ以外の甲状腺疾患 (非亢進症) 患者のLATSを測定し、臨床症状及び甲状腺機能検査成績との関係を検討し、また亢進症治療過程に於けるLATSの変動を追求した。更に抗TSH血清を作成して中和試験を行い、LATSとTSHが免疫学的に異なる物質であるか否か検討した。

対象とした患者は亢進症213例、非亢進症90例 (慢性甲状腺炎34、結節性甲状腺腫32、悪性甲状腺腫24) 及び対照として正常人11例である。TSH測定はMcKenzie-野口法によつて行い、また野口にしながらマウスに試料投与後12時間のTSH活性度が2時間値より上廻るものをLATS活性とした。

末治療の亢進症138例中85例62%にLASTを認めた。他の疾患では結節性甲状腺腫及び悪性甲状腺腫の各1例のみが陽性であつた。

亢進症ではLATSと臨床症状及び甲状腺機能検査との間に明確な関係は認められなかつたが、臨床的重症度とは或程度関連性が見られた。亢進症の治療が進むにしたがいLATSは減弱あるいは消失する傾向を示し、治療後も長期間LATS陽性を示すものは治癒率が非常に悪かつた。突眼症の程度とLATSとの関連は見られないが、突眼度の高い群では治療が進んでもLATSが陰性化しないものが多かつた。

抗TSH血清による中和試験ではLATSの活性が抑制されず、LATSはTSHと免疫学的に異つた物質であることを明らかにした。また亢進症患者血清中のLATSとサイロキシンとは相関性なく、LATSは下垂体-甲状腺系 feed back mechanism と全く無関係に存在していることが認められ、また、LATSとTSHは血中に共存していることを暗示する所見を得た。

以上の結果より、少なくともLATSを認めた甲状腺機能亢進症患者の甲状腺機能は、下垂体-甲状腺系 feed back mechanism を逸脱してLATSに支配されていると云うことが出来、甲状腺機能亢進症病態生理の解明に寄与する所が大きい。

よつて、本論文は学位授与に値するものと認める。